

РЕЗУЛЬТАТИ МОНІТОРИНГУ ЕТІОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ ДНІПРОПЕТРОВЬКОГО РЕГІОНУ.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

*КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР»

Вступ. В структурі інфекцій сечових шляхів пієлонефрит представляє найбільш поширену клінічну проблему дитячої нефрології. Поступове збільшення стійкості до протимікробних препаратів у дітей з пієлонефритом (ПН) викликає велике занепокоєння [6, 7, 8]. Тому знання питань етіології ПН та тактичних підходів до вибору етіотропної терапії у дітей є дуже важливим в практиці педіатра та лікаря загальної практики [3,9]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, для поліпшення застосування антибактеріальних засобів необхідно постійне спостереження за клінічною практикою, виявлення чинників, що сприяють нераціональному призначенню антибіотиків і надання допомоги в лікувально-діагностичній стратегії. Ці завдання ставлять перед собою незалежні фармакоепідеміологічні дослідження, які дозволяють отримувати об'єктивні дані і розробляти ефективні втручання для раціонального використання антибіотиків [9]. Антибіотик повинен вибиратися з урахуванням наступних основних критеріїв: спектр антимікробної активності препарату *in vitro*, регіональний рівень резистентності збудників до антибіотика, доведена ефективність у контрольованих клінічних дослідженнях [2].

Метою нашої роботи було визначення сучасної структури, чутливості і стійкості уропатогенів у дітей з ПН в залежності від віку, на підставі проведення клініко-мікробіологічного моніторингу для розширення можливостей ефективної раціональної антибактеріальної терапії.

Матеріали та методи досліджень. Тривалість моніторингу структури, чутливості і резистентності уропатогенів у дітей і підлітків з ПН, що мешкають у Дніпропетровській області, складала 10 років. Було проведено аналіз 569 випадків ПН у дітей та підлітків, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні нефрології обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпропетровська, з них 387 випадків - в 2001-2009 р.р. та 182 - в 2010-2012 р.р. [1].

160 хворих на хронічний ПН, що спостерігались в 2010-2012 р.р., розподілилися на вікові групи: 1-6 років – 29 дітей (9 хлопчиків та 20 дівчаток), 7-10 років - 27 дітей (2 хлопчики, 25 дівчаток); 11-17 років - 104 дитини (46 хлопчиків, 46 дівчаток). В групу порівняння увійшли 22 хворі дитини з гострим ПН.

Всім хворим в умовах стаціонару проводилося клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження у відповідності до «Протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом та інфекціями сечової системи» (Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008).

Лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові в динаміці перебігу захворювання, біохімічні показники активності запального процесу (загальний білок і білкові фракції, С-реактивний білок), вміст сечовини і креатиніну в сироватці крові, дослідження сечового осаду (загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком).

Головна увага в роботі приділялася виявленню особливостей сучасного спектру уропатогенів, їх чутливості і резистентності до антибіотиків у дітей з хронічним ПН з урахуванням віку для проведення в подальшому раціональної антибактеріальної терапії.

Всім хворим проводили посів сечі на флору з кількісною оцінкою ступеню бактеріурії і антибіотикограмою сечі. Наявність клінічно значущої бактеріурії враховували у випадку лейкоцитурії в загальному аналізі сечі (більше 10 лейкоцитів в полі зору) та колоній-утворюючих одиниць при проведенні посіву сечі більше 10^4 /мл. Посів сечі проводили до початку антибактеріальної терапії. Визначення чутливості та антибіотикорезистентності проводили в бактеріологічній лабораторії диско-дифузійним методом на середовищі АГВ [5].

Математична і статистична обробка отриманих результатів здійснювалась на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 7.0. Цифрові результати були статистично оброблені за допомогою методів альтернативного і варіаційного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювалась за допомогою параметричного критерію Фішера-Стьюдента [4].

Результати та їх обговорення. Спектр частоти висівання мікробних збудників в сечі при гострому ПН у дітей, що спостерігалися в 2010-2012 р.р., характеризувався деяким переважанням *E. coli* (26,3%) і ентерококів (15,8%). Дещо рідше (по 10,5%) висівалися інші грам-негативні збудники: *Citrobacter*, *Ps.aeruginosa*, а також грам-позитивні *Streptococcus* і гриби роду *Candida*.

Проведений нами аналіз вікових особливостей етіологічної структури хронічного ПН показав, що у дітей від 1 до 6 років при загостренні хронічного ПН достовірно частіше, ніж у дітей з гострим ПН ($p < 0,05$) висівалась *E. coli* - 58,3% випадків. З меншою частотою висівались збудники роду ентеробактеріацеа (*Enterococcus* spp.) - 25,0% і *Klebsiella* pn. - 8,3% випадків. Рідко у дітей дошкільного віку при хронічному ПН висівались *Citrobacter* і *Streptococcus* (4,2%).

При хронічному ПН у дітей молодшого шкільного віку (від 7 до 10 років) частота висівання уропатогенів мала деякі відмінності від групи дошкільників. При такому ж явному переважанні в спектрі мікробів *E. coli* - 60,9% і такій же частоті висівання *Klebsiella* pn. (8,8%), достовірно частіше, ніж у дошкільнят, висівались стафілококи (*Staphylococcus* hem. і *Staphylococcus* epid.) – 17,4% ($p < 0,05$).

При хронічному ПН у дітей старшого шкільного віку (від 11 до 17 років) частота висівання мікробних збудників в сечі мала деякі відмінності від групи молодших школярів. При збереженні переважання в спектрі мікробів *E. Coli*, цей збудник висівався у старших школярів достовірно рідше – 36,2% випадків ($p < 0,05$). Друге місце за частотою в цьому віці також займали стафілококи (*Staphylococcus* hem. і *Staphylococcus* epid.) – 17,4%, проте, як і в дошкільному віці, збільшувалось висівання збудників роду ентеробактеріацеа (*Enterococcus* spp.) – 17,0% і рідше *Klebsiella* pn. - 14,9% випадків.

В цілому, у дітей з хронічним ПН, незалежно від віку, в спектрі уропатогенів переважала *E. Coli* (47,9%). Достовірно рідше ($p < 0,01$) висівалися Гр+ збудники - *Enterococcus* spp. (14,9%), стафілококи (*Staphylococcus* hem. і *Staphylococcus* epid.) - 12,8% і Гр- *Klebsiella* pn. - 11,6% випадків.

Проводячи моніторинг і порівнюючи отримані результати з даними обстеження дітей Дніпропетровської області в 2001-2009 роках, було визначено наступну динаміку. В структурі збудників інфекції при загостренні хронічного ПН, як і три роки тому, переважала Гр- флора, яка була представлена кишковою паличкою (47,9% і 47,2% випадків відповідно). Дещо рідше у дітей з хронічним ПН зустрічались Гр+ коки (стафілококи, стрептококи, ентерококи) – 29,8% випадків. Три роки тому Гр+ коки висівалися з сечі частіше - в 40,7% випадків ($p > 0,05$). Рідше при хронічному ПН висівалися збудники роду ентеробактерій: цитробактер, клебсієла, протей, ентеробактер – всього в 22,3% випадків. Три роки тому цей показник був меншим і склав 12,1% випадків, $p > 0,05$.

Результати мікробіологічного моніторингу показали, що за останні 10 роів в структурі уропатогенів, що висіваються при хронічному ПН у дітей Дніпропетровської області, до 70,2% збільшилась кількість випадків виділення Гр- мікрофлори - збудників роду ентеробактерій, при цьому питома вага кишкової палички в етіологічній структурі домінує з колишньою частотою. В 2 рази зросла частота виділення інших збудників роду ентеробактерій, при цьому в 7 разів зросла частота висівання *Klebsiella* pn. (з 1,7% до 11,6%). Число випадків виділення Гр+ мікрофлори (стафілококи, стрептококи, ентерококи) зменшилося з 40,7% до 29,8% випадків, $p < 0,05$.

Проведений порівняльний аналіз чутливості основних збудників ПН у дітей до антибіотиків за даними бактеріологічних досліджень показав, що найбільша частота чутливості основного збудника ПН *E.coli* зберігалась до амікацину (59%, в 2001-2009 р.р. -

71,6%, $p > 0,05$), левоміцетину (57%, в 2001-2009 р.р. - 73,0%, $p > 0,05$) і цефуроксиму (41%, в 2009 році – 39,6%, $p > 0,1$). При цьому до цефтріаксону в порівнянні з даними 2001-2009 років частота чутливості значно знизилася – з 92,4% до 24% ($p < 0,001$), а до фурагіну – з 78,4% до 35% ($p < 0,01$), що викликає сумнів у доцільності використання останніх протимікробних засобів для стартової емпіричної терапії при лікуванні ПН у дітей на сучасному етапі.

Низькою, як і 10 років тому, була частота чутливості *E. coli* до ампіциліну (38%, в 2009 році – 31,4%, $p > 0,05$). Порівняльний аналіз резистентності *E. coli* до антибіотиків показав, що при хронічному ПН цей збудник з найбільшою частотою був резистентним до ампіциліну і фурагіну (16%), при цьому частота резистентності до ампіциліну в порівнянні з 2001-2009 р.р. знизилася в 3 рази. Тільки в поодиноких випадках реєструвалась резистентність *E. coli* до меропенему (3%), іміпенему (6%).

Pr. mirabilis в даний час у 100% випадків був чутливим до амікацину і ципрофлоксацину, в 50% - до цефуроксиму і левоміцетину. При цьому *Pr. mirabilis* був у 100% випадків резистентним до ампіциліну, левоміцетину, в 50% - до цефуроксиму і фурагіну. Слід зазначити, що частота резистентності до левоміцетину виросла в 3 рази у порівнянні з даними 2009 року.

Ps. aeruginosa у 100% випадків була чутлива до амікацину, рідше (50%) – до цефуроксиму, іміпенему і левофлоксацину. Низькою була частота чутливості цього мікроорганізму до цефтріаксону, меропенему і ципрофлоксацину - по 25% випадків. Стосовно резистентності слід зазначити, що в даний час *Ps. aeruginosa* в 50% випадків була резистентна до цефуроксиму і фурагіну і в 25% випадків – до цефтріаксону.

Таким чином, проведені моніторингові дослідження змін чутливості та резистентності уропатогенів дали змогу прийти до висновку, що при проведенні емпіричної стартової терапії гострого ПН або загострень хронічного ПН у дітей з найбільшою вірогідністю збудників *E. coli* і *Enterobacteria* перевагу слід віддавати цефалоспоринам II покоління – цефуроксиму (цефаклор) і III покоління - цефподоксиму, цефіксиму. У важких випадках може бути ефективною комбінація цих цефалоспоринових з амікацином або левофлоксацином (у дітей старше 12 років). До останніх антибіотиків в теперішній час однаково чутливі як грам- ентеробактерії, так і грам+ стафілококи, стрептококи і ентерококи.

Стартова антибактеріальна терапія призначається емпірично, виходячи з найбільш ймовірних збудників інфекції. При відсутності клінічного і лабораторного ефекту через 2-3 дні необхідно змінювати антибіотик. При маніфестному тяжкому і середньотяжкому перебігу загострення хронічного ПН препарати призначають парентерально (внутрішньовенно) в умовах стаціонару. При легкому перебігу загострення ПН стаціонарне лікування не потребується, антибіотики призначають перорально, курс лікування складає до 10 днів [3, 10]. При необхідності другого курсу лікування антимікробні препарати необхідно призначати тільки з урахуванням чутливості та резистентності збудників за результатами бактеріологічного дослідження.

Висновки.

1. Виявлені на підставі регіонального моніторингу сучасні вікові особливості і тенденції змін етіологічної структури, чутливості і резистентності уропатогенів у дітей з ПН дозволяють здійснювати цілеспрямовану раціональну антибактеріальну терапію за відсутності результатів бактеріологічного обстеження.

2. Ефективність лікування загострень хронічного ПН в теперішній час може бути забезпечено застосуванням цефалоспоринових II-III-го покоління, у важких випадках - в комбінації з амікацином або левофлоксацином.

3. Проведення регіонального мікробіологічного моніторингу чутливості і резистентності уропатогенної мікрофлори при ПН у дітей необхідно здійснювати регулярно, кожні 3-5 років.

Література.

1. Вакуленко Л.І. Вікова етіологічна структура пієлонефриту у дітей і раціональна антибактеріальна терапія /Л.І. Вакуленко, В.О.Кондратьєв, Т.К.Різник //Современная педиатрия.-2010.-№4(32).-с.193-196.
2. Волосовец А.П. Современные взгляды на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии /А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, Е.И. Юлиш //Здоровье ребенка.- 2007.-№ 6(9) с. 60-70.
3. Іванов Д.Д. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: навчально-методичний посібник- 2-ге вид., переробл. / Д.Д. Іванов, О.М. Корж. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — 384 с.
4. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии /А.Е.Платонов. – М.: РАМН, 2000. – 51с.
5. Стецюк О.У. Сравнение результатов определения чувствительности к антибиотикам грамотрицательных аэробных бактерий диско-диффузионным методом на среде АГВ и агаре Мюллера-Хинтон /О.У.Стецюк, Г.К. Решедько //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.-2004.-т. 6.-№2.-С.155-167.
6. Amira PA. Trend of antibiotic resistance in children with first acute pyelonephritis // P.A. Amira, P. Dusan, S.D. Brankica et all. // Indian Pediatr.- 2011.-Vol. 48 (10).-P. 812-813.
7. de Lucas Collantes C. Urinary tract infections: antibiotic resistance and clinical follow up /C. de Lucas Collantes, J. Cela Alvargonzalez, A.M. Angulo Chacón et all. //An Pediatr (Barc). -2012.-Vol.76(4).-P.224-228.
8. Peco-Antić A. Antibiotic resistance of uropathogens in newborns and young children with acute pyelonephritis /A. Peco-Antić , D. Paripović, S. Buljugić et all. //Srp Arh Celok Lek.- 2012.-Vol. 140.- P.179-183.
9. Steven L. Pediatric Urinary Tract Infections /L. Steven, M.D. Chang, D. Linda et all. //Pediatr Clin N Am.- 2006.- Vol.53.-P.379 – 400.
10. Tekgül S. Guidelines on Paediatric Urology / S.Tekgül, H.Riedmiller, H.S. Dogan et all.-2013.- P. 31- 44.